



⑮ **BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 102 13 003 A 1**

⑤ Int. Cl. 7:  
**B 01 F 3/08**

⑲ Aktenzeichen: 102 13 003.5  
⑳ Anmeldetag: 22. 3. 2002  
㉑ Offenlegungstag: 16. 10. 2003

**DE 102 13 003 A 1**

⑦① Anmelder:  
Forschungszentrum Karlsruhe GmbH, 76133  
Karlsruhe, DE

⑦② Erfinder:  
Meisel, Ingo, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen, DE;  
Ehrhard, Peter, Dr.-Ing., 69221 Dossenheim, DE;  
Schulenberg, Thomas, Dr.-Ing., 75045 Walzbachtal,  
DE

⑤⑥ Entgegenhaltungen:  
ODDY, M.H., SANTIAGO, J.G., MIKKELSEN, J.C.:  
Electrokinetic Instability Micromixing. In:  
Analytical Chemistry, Vol. 73, No. 24,  
S. 5822-5832;

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Mikromischer für Flüssigkeiten und Verfahren zum Mischen von Flüssigkeiten

⑤⑦ Die Erfindung betrifft einen Mikromischer für Flüssigkeiten und ein Verfahren zum Mischen von Flüssigkeiten. Aufgabe ist es, einen Mikromischer für Flüssigkeiten mit geringem Tot-Volumen und einfachem Aufbau und Verfahren zum Mischen von Flüssigkeiten bei geringem Tot-Volumen bereitzustellen.

Gelöst wird diese Aufgabe dadurch, dass eine Mischstrecke so ausgestaltet ist, dass mindestens ein Teil des Flüssigkeitsstroms umgelenkt wird und an der Mischstrecke Mittel zur Erzeugung eines elektrischen Feldes im Bereich der Richtungsänderungen vorhanden sind.

**DE 102 13 003 A 1**

**BEST AVAILABLE COPY**

[0001] Die Erfindung betrifft einen Mikromischer für Flüssigkeiten und ein Verfahren zum Mischen von Flüssigkeiten.

[0002] Die Vermischung von zwei oder mehreren Flüssigkeiten vollzieht sich in zwei Schritten. Zuerst wird durch eine geeignete Strömung die Austauschfläche zwischen den Flüssigkeiten vergrößert; danach wird die Vermischung durch Diffusion auf molekularer Längenskala vollendet. Dabei wird die Diffusion durch die große Austauschfläche sehr effizient, so daß der Mischvorgang schnell abgeschlossen wird.

[0003] In makroskopischen Mixern wird die Vergrößerung der Austauschfläche durch Turbulenz oder durch mechanische Rührwerke realisiert. Mikroströmungen hingegen sind in der Regel laminar. Deshalb ist die Vergrößerung der Austauschfläche nicht durch Turbulenz zu erreichen. Mechanische Rühranlagen mit beweglichen Teilen sind in Mikromixern kaum realisierbar. Die Vergrößerung der Austauschfläche stellt sich in Mikromixern deshalb besonders schwierig dar.

[0004] Aus der DE 197 28 520 A1 ist ein Mikromischer mit Perlen bekannt. Dieser beruht auf einem extern angelegten magnetischen Feld, welches kleine magnetisierbare Perlen innerhalb einer Mischkammer in Bewegung versetzt und so durch mechanisches Rühren die Austauschfläche zwischen den zu mischenden Flüssigkeiten vergrößert.

[0005] Mikromischer mit Perlen erfordern das Einbringen bewegter mechanischer Teile sowie eine zugehörige Mischkammer und ein extern angelegtes magnetisches Feld. Das Einbringen der Perlen ist zum einen aufwendig und zum anderen sind die bewegten Teile störanfällig durch Verkleben oder Verstopfen der Austrittskanäle. Das zusätzliche Totvolumen der Mischkammer ist unerwünscht und bedingt erhöhte Kosten bei teuren Flüssigkeiten.

[0006] Des weiteren sind aus der DE 199 27 554 A1 und der DE 199 27 556 A1 Mikromischer nach dem Prinzip der Multilamination bekannt. Dieses Prinzip beruht auf dem Aufspalten der Flüssigkeitsströme in dünne Lamellen und der alternierenden Zusammenführung von Lamellen unterschiedlicher Flüssigkeit. So wird die Austauschfläche zwischen den zu mischenden Flüssigkeiten vergrößert. Multilaminations-Mischer bedingen in der Regel eine komplexe Flüssigkeitsführung und damit aufwendige, dreidimensionale Strukturen durch die Kanäle. Dies hat hohe Fertigungskosten und aufwendige Fertigungsverfahren zur Folge.

[0007] Aufgabe der Erfindung ist es, einen Mikromischer für Flüssigkeiten mit geringem Tot-Volumen und einfachem Aufbau und Verfahren zum Mischen von Flüssigkeiten bei geringem Tot-Volumen bereitzustellen.

[0008] Gelöst wird diese Aufgabe durch die Merkmale der Patentansprüche 1 und 6, der Anspruch 11 nennt eine vorteilhafte Anwendung der Mikromischer.

[0009] Die Unteransprüche beschreiben vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung.

[0010] Aufgrund fehlender Turbulenz und fehlender mechanischer Rühranlage muss eine geeignete Strömung zur Vergrößerung der Austauschfläche in Mikromixern von außen erzwungen werden. Dazu werden in der vorliegenden Erfindung die elektrischen Doppelschichten (EDL) zwischen Flüssigkeit und Wand ausgenutzt. In dünnen Schichten unmittelbar an der Wand ist die Flüssigkeit elektrisch nicht neutral, so dass angelegte elektrische Felder Kräfte auf die Flüssigkeitsschichten in Wandnähe bewirken. Eine optimale Strömung zur Vergrößerung der Austauschfläche entsteht, wenn die elektrischen Kräfte (und damit das angelegte elektrische Feld) zeitlich periodisch auftreten und normal

zur Hauptströmung orientiert sind. Die Frequenz des angelegten elektrischen Feldes besitzt ein Optimum, wenn es mit der inneren Zeitskala der Strömung in Resonanz ist. Die normale Orientierung der elektrischen Kräfte zur Hauptströmung wird an Wänden erhalten, die normal zur Hauptströmung stehen. Demnach ist entweder eine Auffaltung des Kanals oder ein Kanaleinbau geeignet, solche Kräfte zu erhalten. Die mehrfache Auffaltung des Kanals oder das mehrfache Einbringen von Kanaleinbauten kann bei Beachtung der inneren Längenskala der Strömung ebenfalls optimiert werden. Zusammenfassend erzeugt somit das normal oszillierende, elektrische Feld eine Sekundärströmung, die bei Optimierung der Parameter eine sehr effiziente Vergrößerung der Austauschfläche bewirkt. Damit kann nach Wirkung der Diffusion eine sehr effiziente Vermischung erhalten werden. Ein weiteres wichtiges Merkmal der vorliegenden Erfindung ist die Möglichkeit, die Intensität der Vermischung durch die Stärke des angelegten elektrischen Feldes zu steuern.

[0011] Ein besonderer Vorteil besteht darin, dass das Funktionsprinzip keine bewegten Teile, kein zusätzliches Tot-Volumen und keine komplexe Flüssigkeitsführung benötigt. Damit wird ein einfacher, ebener Aufbau der Kanäle möglich, verbunden mit kostengünstiger (Massen-)Fertigung beispielsweise durch Heißprägen in Kunststoff. Das elektrische Feld kann entweder durch eine äußere Kapazität oder durch Integration der Kapazität in den Kunststoff erzeugt werden. Die Stärke des elektrischen Feldes erlaubt es zusätzlich, die Intensität der Vermischung zu steuern.

[0012] Aufgrund der geringen Tot-Volumina eignen sich die Mikromischer auch als Komponenten für Mikroreaktoren für Reaktionen bei denen geringe Mengen umgesetzt werden, wie in der Mikrobiologie, der Gentechnik, der Pharmakologie oder bei Mikroreaktionen in der Chemie.

[0013] Die Erfindung wird im Folgenden anhand zweier Ausführungsbeispiele mit Hilfe der Figuren näher erläutert.

[0014] Dabei zeigt die Fig. 1 das Schema einer Mischanordnung mit zwei Zuleitungen und die Fig. 2 bis 7 zeigen drei Mikromischstrecken mit Mischereffekt, mit und ohne elektrisches Feld. Die Fig. 1 zeigt links die beiden Zuleitungen 1 und 2, die zusammen in die Mischstrecke 3 münden. Die Pfeile symbolisieren die Strömungsrichtung. Der zylindrische Einbau 4 steht senkrecht zur Zeichenebene. Der Querschnitt des Einbaus 4 kann beliebige Formen annehmen.

[0015] Die Kondensatorplatten 5 dienen dem Anlegen eines elektrischen Wechselfeldes, dessen Richtung in diesem Fall senkrecht zur Hauptströmungsrichtung steht.

[0016] Ausführungsbeispiel gefalteter Mischkanal mit folgenden Parametern:

Volumenstrom  $dV/dt = 100 \text{ nl/s}$   
mittlere Geschwindigkeit  $u_0 = 0.01 \text{ m/s}$   
Kanalweite  $d_0 = 100 \text{ }\mu\text{m}$   
wässrige Lösungen, Kunststoff-Chip  
Erregungsfrequenz  $f = 10 \text{ Hz}$   
Feldstärke  $\vec{E} = 20 \text{ V/mm}$

[0017] Durch Auffaltung eines gestreckten Kanals mit 2 zu mischenden, geschichteten Flüssigkeitsströmen kann durch Anlegen eines vertikalen elektrischen Wechselfeldes eine entscheidende Verbesserung der Vermischung erzielt werden. Dies wird aus einem Vergleich der Konzentrationsfelder mit und ohne elektrisches Wechselfeld deutlich: An Wänden, welche vertikal und somit parallel zum elektrischen Feld stehen, werden durch elektrische Kräfte wandnahe Flüssigkeitsschichten periodisch in den Kern der Strömung transportiert. Dadurch wird die Grenzfläche zwischen den Flüssigkeiten stark verzerrt, verlängert und aufgefaltet. Infolge der Verlängerung und Auffaltung der Grenzflächen

erhöht sich die Diffusionsfläche zwischen den Flüssigkeiten, was die Durchmischung deutlich verbessert.

[0018] Die Fig. 2 zeigt eine Mischstrecke mit zwei rechtwinkligen Umlenkungen ohne elektrisches Feld. Die beiden Teilströme laufen ohne größere Vermischung neben einander her. An der Grenzfläche zwischen den beiden Teilströmen findet durch Diffusion eine geringe Durchmischung statt. Bei Fig. 3 ist ein Feld im Bereich der Umlenkungen angelegt. Die Elektroden sind hier und bei den folgenden Figuren nicht dargestellt. Die Vermischung ist hier nur geringfügig verbessert.

[0019] Bei den Fig. 4 und 5, jeweils ohne und mit Feld wird die Durchmischung durch das elektrische Wechselfeld nahezu optimal. Die Mischstrecken sind hier eckig realisiert. Ein Verlauf mit unterschiedlichen endlichen Krümmungsradien anstelle der Ecken ist möglich.

[0020] Ausführungsbeispiel Mischkanal mit Einbauten mit folgenden Parametern:

Volumenstrom  $dV/dt = 100 \text{ nL/s}$

mittlere Geschwindigkeit  $u_0 = 0.01 \text{ m/s}$

Kanalweite  $d_0 = 100 \text{ }\mu\text{m}$

Zylinderdurchmesser  $d_{\text{Zyl}} \approx 7.5 \text{ }\mu\text{m}$

wässrige Lösungen, Kunststoff-Chip

Erregungsfrequenz  $f = 10 \text{ Hz}$

Feldstärke  $\hat{E} = 50 \text{ V/mm}$

[0021] Anhand des Beispiels eines Zylinders wird die Wirkungsweise bei vorhandenen Einbauten verdeutlicht. Durch Anlegen eines vertikalen Wechselfeldes wird die Vermischung der geschichtet strömenden, zu mischenden Flüssigkeiten deutlich verbessert (vgl. Konzentrationsfeld). In unmittelbarer Wandnähe des Zylinders werden die Flüssigkeiten jeweils durch die periodischen elektrischen Kräfte wechselseitig vertikal in die Umströmung getrieben. Diese Flüssigkeitsstrahlen, welche durch die Hauptströmung zu Wirbeln aufgerollt werden, lösen vom Zylinder ab und werden mit der Hauptströmung stromab geschwenkt. Durch diese Vorgänge faltet sich die Grenzfläche zwischen den Flüssigkeiten stark auf und wird verlängert. Dadurch wird die Effizienz der Diffusion wesentlich gesteigert. Als Einbau kann neben dem Zylinder auch jede andere Form verwendet werden.

[0022] Die Fig. 6 und 7 zeigen eine gerade verlaufende Mischstrecke 3 mit eingebautem Zylinder 4, ohne Feld und bei angelegtem elektrischen Wechselfeld. Die Durchmischung bei Fig. 7 ist nahezu vollständig. Ohne elektrisches Wechselfeld findet wie bei Fig. 2 und 4 kaum Durchmischung statt.

[0023] Die Realisierung eines Mischkanals mit Einbauten wird in der Praxis nicht auf einzelne und kreisrunde Einbauten beschränkt werden. Vielmehr verbessern mehrere, größere Einbauten in Resonanzabstand bei allgemeiner Form die Vermischung weiter und stellen gleichzeitig eine einfache, billige Fertigung sicher.

[0024] Folgende Parameterbereiche sind möglich:

Reynolds-Zahl  $Re = u_0 d_0 / \nu = 0.05 \div 50$

Debye-Länge  $l_D = 0.1 \div 1 \text{ }\mu\text{m}$

Geschwindigkeiten  $u_0 = 0.001 \div 0.1 \text{ m/s}$

elektrische Feldstärke  $\hat{E} = 1 \div 1000 \text{ V/mm}$

geometrische Abmessungen  $d_0 = 50 \div 500 \text{ }\mu\text{m}$

geometrische Winkel für querstehende Wände  $\alpha = 30 \div 150^\circ$

externe Anregungsfrequenz  $\omega = 0.2 \text{ Hz} = 20 \text{ Hz}$

[0025] Folgende Materialien sind möglich:

Kanal aus Kunststoff (elektrisch nichtleitend!), Flüssigkeit beliebig wenn sich nur eine elektrische Doppelschicht ausbildet (z. B. Wasser, wässrige Lösungen, Salzlösungen, Alkohole, organische Flüssigkeiten)

Anwendungsbeispiele sind: Herstellung von chemischen

Substanzen (Mikroreaktoren), biologische und chemische Analytik (Protein-Analyse, DNA-Analyse: "Sanger sequencing", "polymerase-assisted amplification", "restriction endonuclease digestion"), "high-throughput screening"

#### Patentansprüche

1. Mikromischer für Flüssigkeiten bestehend aus einer Mischstrecke mit mindestens einer Zuleitung und einer Ableitung, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Mischstrecke so ausgestaltet ist, dass mindestens ein Teil des Flüssigkeitsstroms umgelenkt wird und an der Mischstrecke Mittel zur Erzeugung eines elektrischen Feldes im Bereich der Richtungsänderungen vorhanden sind.
2. Mikromischer für Flüssigkeiten nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass für die Innenwand der Mischstrecke im Bereich der Richtungsänderung ein Material verwendet wird, welches mit der Flüssigkeit eine elektrische Doppelschicht erzeugt.
3. Mikromischer für Flüssigkeiten nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Mischstrecke zur Umlenkung des Flüssigkeitsstroms mindestens ein Hindernis in der lichten Weite enthält, wobei für das Hindernis ein Material verwendet wird, welches mit der Flüssigkeit eine elektrische Doppelschicht erzeugt.
4. Mikromischer für Flüssigkeiten nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Mischstrecke mindestens einfach aufgefaltet ist.
5. Mikromischer für Flüssigkeiten nach einem der Ansprüche 1 bis 4 der, dadurch gekennzeichnet, dass die Abmessungen des Kanalquerschnitts der Mischstrecke kleiner als 1 mm sind.
6. Verfahren zum Mischen von Flüssigkeiten mit folgenden Verfahrensschritten:
  - a) Zusammenführen von mindestens zwei Flüssigkeitsströmen in eine Mischstrecke oder Zuführen eines zu mischenden Flüssigkeitsstroms in eine Mischstrecke,
  - b) Anlegen eines elektrischen Wechselfeldes in Bereichen der Mischstrecke, in denen Teile des Flüssigkeitsstroms durch bauliche Maßnahmen umgelenkt werden, wobei bei diesen baulichen Maßnahmen ein Wandmaterial verwendet wird, mit dem zusammen die flüssige Phase eine elektrische Doppelschicht ausbildet und
  - c) Ableitung des Gemischstroms.
7. Verfahren zum Mischen von Flüssigkeiten nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass eine Mischstrecke verwendet wird, deren Querschnittsabmessung maximal das Tausendfache der Dicke der Elektrischen Doppelschicht ist.
8. Verfahren zum Mischen von Flüssigkeiten nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass als Bauliche Maßnahmen mindestens ein Hindernis in der lichten Weite der Mischstrecke, an dem sich eine elektrische Doppelschicht ausbildet, und/oder eine aufgefaltete Teilstrecke der Mischstrecke selbst verwendet wird.
9. Verfahren zum Mischen von Flüssigkeiten nach einem der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Frequenz des elektrischen Feldes bezüglich einer Eigenfrequenz der Strömung optimiert ist.
10. Verfahren zum Mischen von Flüssigkeiten nach einem der Ansprüche 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Abstände der räumlichen Anordnungen der Baulichen Maßnahmen an die von der Eigenfrequenz der Strömung erzeugten räumlichen Struktur in der Strömung angepasst ist.

11. Verwendung von Mikromischern gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 als Bausteine für einen Reaktor, zum Beispiel für chemische Reaktionen.

---

Hierzu 7 Seite(n) Zeichnungen

---

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

Fig. 1

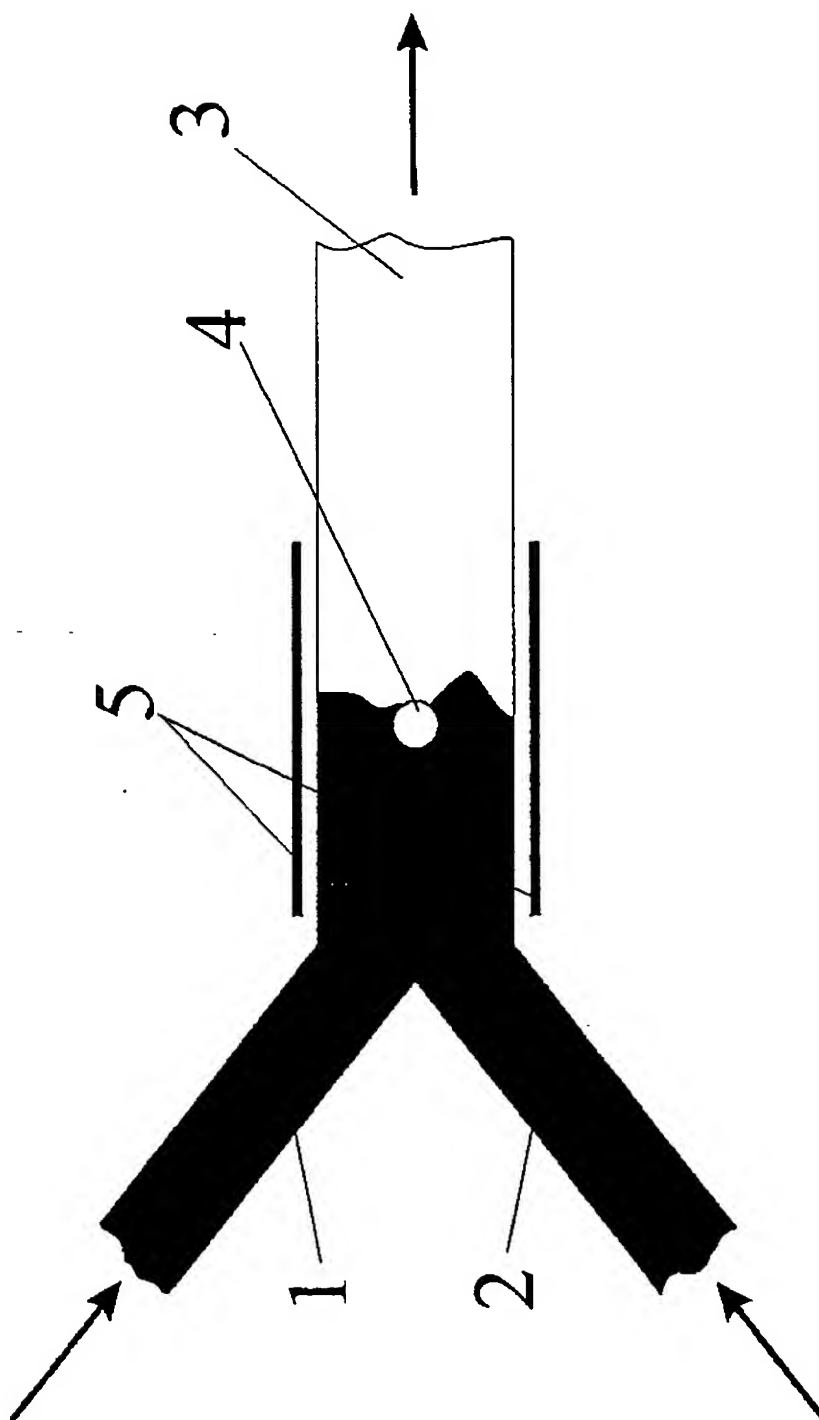


Fig. 2

ohne Feld

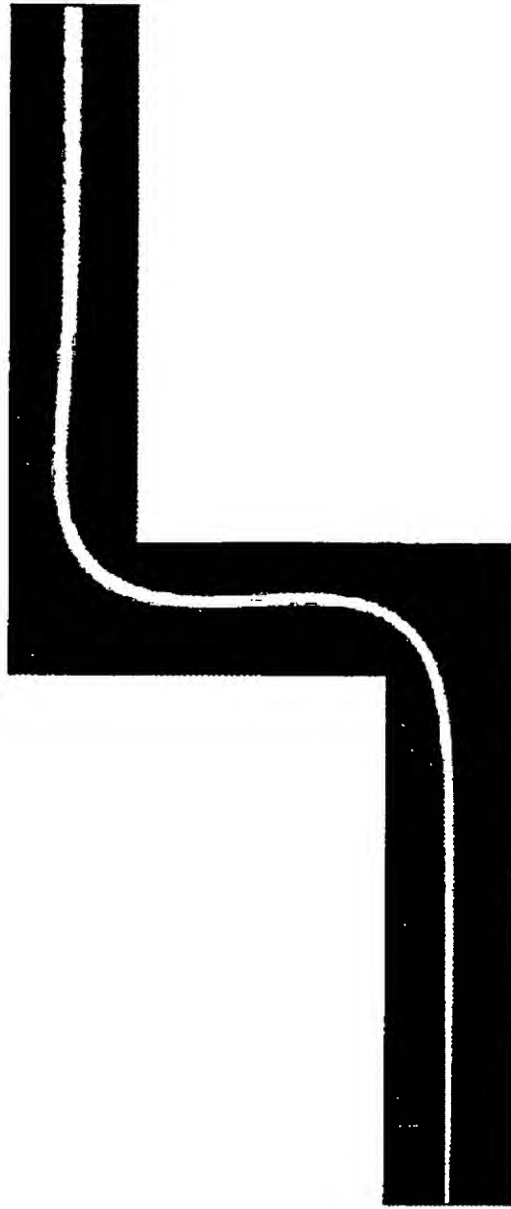


Fig. 3

mit Feld,  $E=20 \text{ V/mm}$

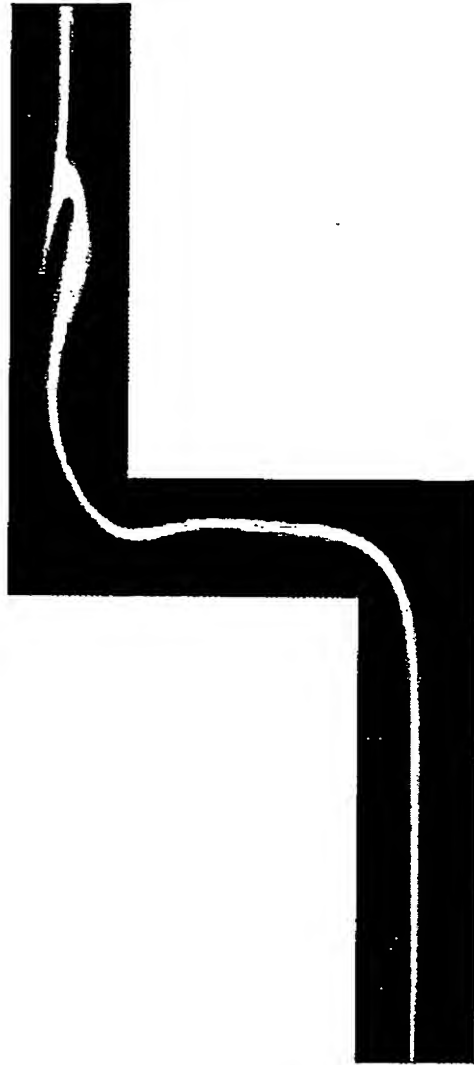




Fig. 4

ohne Feld

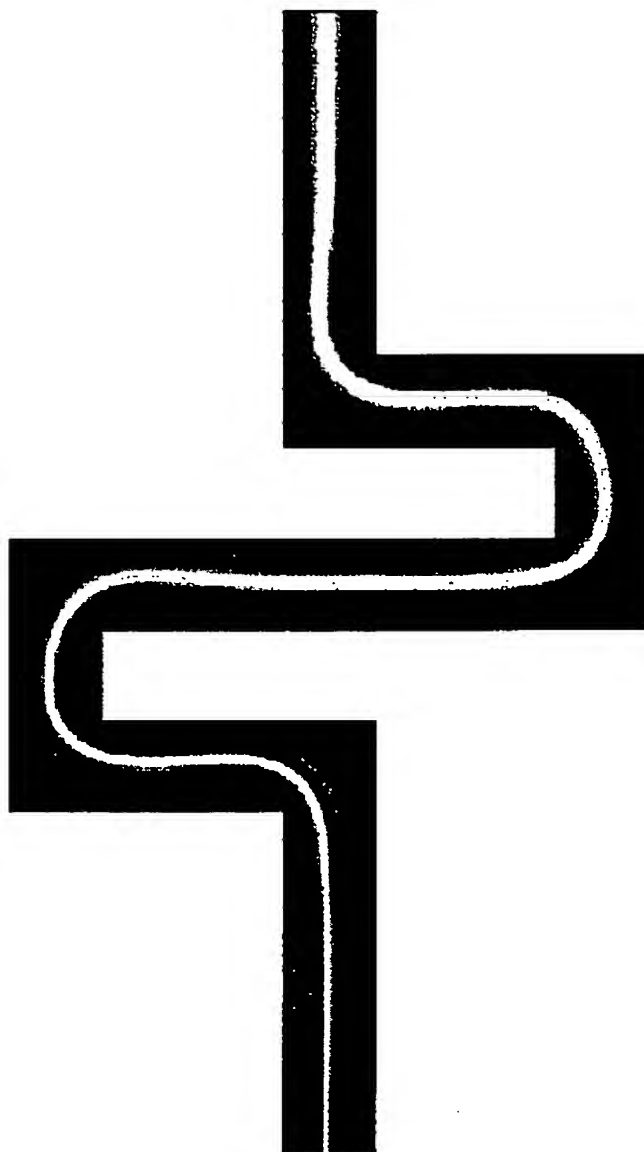


Fig. 5  
mit Feld,  $E=20 \text{ V/mm}$

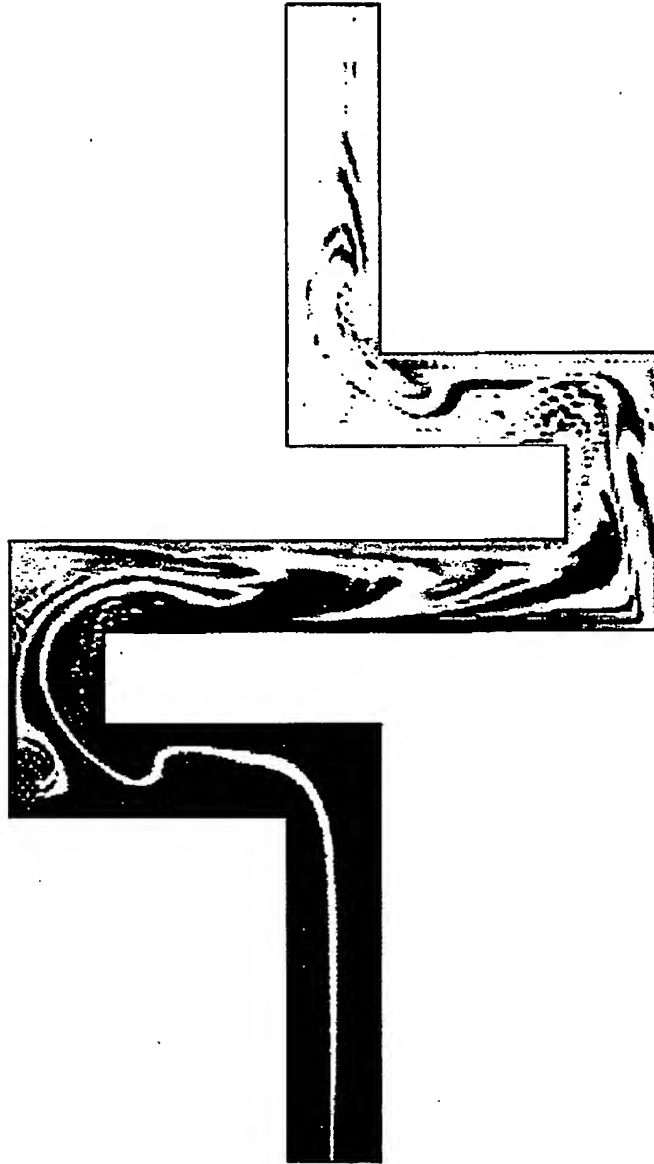


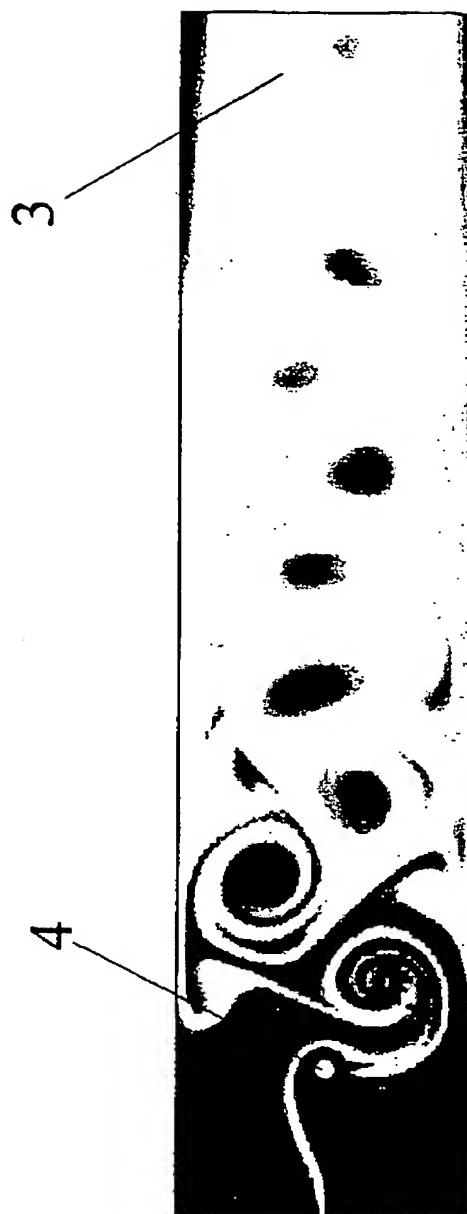
Fig. 6

ohne Feld



Fig. 7

mit Feld,  $E=50 \text{ V/mm}$



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**